

Universidad Nacional de Rosario

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera Posgrado de Especialización en Ginecología Obstetricia



“EL ROL DE LA HCG Y SU COCIENTE A LA SEGUNDA SEMANA POST-LEGRADO COMO PREDICTOR DE NTG PERSISTENTE EN MOLAS COMPLETAS. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE VALIDACIÓN EXTERNA.”

Autor: Roggi Sofía

Tutor: Navarini Roberto

Centro formador: Hospital de Emergencias Clemente Álvarez- Maternidad Martin

Año 2023



INDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABREVIATURAS.....	4
3. INTRODUCCION:.....	5
3.1 INCIDENCIA.....	5
3.2 GENERALIDADES.....	5
3.3 FACTORES DE RIESGO.....	6
3.4 ENFERMEDAD MOLAR.....	6
3.4.1 Presentación clínica.....	6
3.4.2 Diagnóstico.....	7
3.4.3 Tratamiento.....	7
3.4.4 Seguimiento.....	8
3.5 NTG POSTMOLAR.....	8
3.5.1 Diagnóstico.....	9
3.5.2 Estadificación.....	9
3.5.3 Tratamiento.....	9
3.6 TUMOR DE SITIO PLACENTARIO (PSTT) Y TUMOR TROFOBLÁSTICO EPITELIAL (ETT).....	11
3.7 EMBARAZO POSTERIOR A UNA ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL:.....	11
3.8 ¿ES FACTIBLE EL SEGUIMIENTO PLANTEADO POR LAS DISTINTAS GUÍAS INTERNACIONALES EN CUANTO A LA MOLA HIDATIFORME?.....	12
4. DESARROLLO.....	13
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	13
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	13
4.3 DISEÑO METODOLÓGICO.....	13
4.4 MATERIALES Y MÉTODOS:.....	13
4.5 RESULTADOS.....	14
4.5.1 Análisis descriptivo.....	14
4.5.2 Análisis de validación externa.....	19
4.5.3 Comparación de la validación externa.....	20
5. DISCUSION-CONCLUSIONES.....	21
6. BIBLIOGRAFÍA.....	23

1. RESUMEN

INTRODUCCION: La Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) pertenece a un grupo de entidades, de baja incidencia que incluye desde tumores benignos a malignos desarrollándose en el útero y cuyo origen radica de tejido placentario con cierta degeneración de tipo hidrópica y con gran potencial de crecimiento. Una vez diagnosticado y tratado, el seguimiento debe ser a largo plazo. La pérdida en este seguimiento presenta una problemática actual.

DESARROLLO: DISEÑO: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de validación externa. OBJETIVO PRINCIPAL: Evaluar el rol de la hCG y su cociente a la segunda semana post-legrado como predictor de NTG persistente en molas completas. MATERIALES Y METODOS: De 2006-2022, en el Hospital de Emergencias Clemente Álvarez de Rosario (HECA) se obtuvieron 81 pacientes con diagnóstico de Enfermedad Molar. Se excluyeron 5, dando un total de 76 pacientes. Se realizó un estudio de validación externa para evaluar si el cociente entre la sub beta pre legado y la sub beta posterior a 2 semanas del mismo, con un punto de corte en 30, da un resultado estadísticamente significativo para evaluar riesgo a progresión en molas completas de una Neoplasia Trofoblástica Gestacional postmolar.

RESULTADOS: De un total de 76 pacientes, la mediana de edad fue 24.5 años. El 77.6 % (n 59) diagnosticadas como mola completa o mola indeterminada y el 22.4% (n 17) restante Mola parcial. Las molas completas presentaron un mayor tamaño uterino al diagnóstico que las molas parciales (14.2 cm versus 10.3 cm. $p = 0.02322$). La mediana de sub b pre legado fue mayor en las mismas (378.800 UI/ml versus 189.000 UI/ml, $P = 0.00155$) y presentaron un desarrollo de NTG postmolar del 23.7% (n 14) en contraposición al 0% en molas parciales. OR (IC 95%): 11.15 (0.63 - 197.23). Sólo el 33% (n 25) de las ETG presentó el alta según guías internacionales. ANALISIS DE VALIDACIÓN EXTERNA: De las 44 pacientes factibles de realizar el análisis, 7 presentaron un cociente menor a 30, y de éstas, el 71.4% (n 5) desarrollaron una NTG post molar mientras que sólo el 16.2% (n 6) desarrollo una NTG en el grupo de pacientes con cociente mayor a 30. OR 12.9 (IC 2.01- 82.8) $p = 0.00696$.

CONCLUSIONES: El cociente entre la sub beta pre legado y la sub beta posterior a 2 semanas del mismo, con un punto de corte en 30 demostró ser un herramienta estadísticamente significativa para detectar pacientes en mayor riesgo de desarrollar una NTG postmolar.

2. ABREVIATURAS

CEMAR Centro de Especialidades Médicas de Rosario.

EMA/CO (Etoposido, Metrotrexato y Actinomicina D alternando con Ciclofosfamida y Vincristina).

ETG Enfermedad Tofoblástica Gestacional.

ETT tumor trofoblastico epitelial.

FASGO Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia.

FIGO Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

FRHM Síndrome familiar de mola hidatiforme recurrente.

hCG sub b Gonadotrofina Coriónica Humana sub unidad beta.

hCG Gonadotrofina Coriónica Humana.

HECA Hospital de Emergencias Clemente Álvarez.

LH Hormona luteinizante.

NCCN National Comprehensive Cancer Network.

NTG Neoplasia Trofoblástica Gestacional.

PET-CT tomografía por emisión de positrones.

PSTT tumor de sitio placentario.

RMI Resonancia Magnética Nuclear.

SG Sobrevida Global.

3. INTRODUCCION

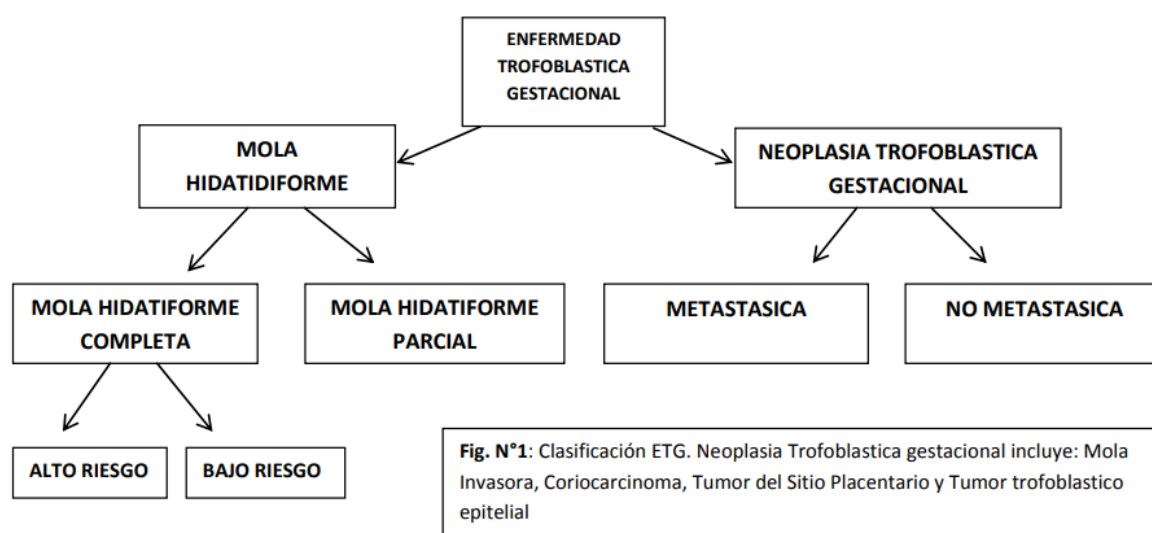
La Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) pertenece a un grupo de entidades que incluye desde tumores benignos a malignos desarrollándose en el útero y cuyo origen radica de tejido placentario con cierta degeneración de tipo hidrópica y con gran potencial de crecimiento.

3.1 INCIDENCIA

Históricamente, los reportes de incidencia varían a lo largo del mundo siendo mayor en los países de Asia (Indonesia tiene una de la más altas tasas de incidencia reportadas, siendo ésta de 13 cada 1000 embarazos). América latina presenta 0.2 casos cada 1000 embarazos y Norte de América aproximadamente 1 caso cada 1000 embarazos. En algunas áreas de nuestro país (Tucumán, Salta, Jujuy, alrededores de Rosario) hay informes que indican una incidencia de 4 -7 cada 1000 embarazos. [1][2]

3.2 GENERALIDADES.

Dentro del espectro de ETG, la entidad más frecuente es la mola hidatiforme correspondiendo al 80% (entidad benigna considerada enfermedad pre maligna); le sigue en frecuencia la mola invasora 15%, y en el restante 5 % corresponde al coriocarcinoma y otras entidades menos frecuentes como tumor de sitio placentario (PSTT) y tumor trofoblástico epitelial (ETT).



Cuadro 1. CONSENSO FASGO “ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL”. Año 2019.

La mola hidatiforme ocurre como resultado de una fertilización anormal y se clasifica en:

- **Completa:** la mayor parte ocurre de la fertilización de un óvulo desprovisto de ADN nuclear materno, con la consiguiente duplicación de la carga genética paterna de un solo espermatozoide, o la fertilización por dos espermatozoides, cariotipo diploide 46 xx o 46 xy.
- **Parcial:** el cariotipo es generalmente triploide (69XYX o 69XXY), resultando de la fertilización de un óvulo con su material genético asociado a el material genético paterno de dos espermatozoides. La mola parcial puede contener tejido fetal, a diferencia de la mola completa.[3]

Si una mujer tuvo 2 o 3 embarazos molares consecutivos, se debe sospechar el Síndrome familiar de mola hidatiforme recurrente (FRHM), desorden autosómico recesivo, resultado de una mutación esporádica en el gen NLRP7 (70% de los casos), KHDC3L (5–10% de los casos) u otros genes no

identificados a la fecha. Si FRHM se confirma, se sugiere la ovo donación de un individuo no afectado. [3]

Se denomina Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) post-molar a la mola invasora y coriocarcinoma, patologías malignas del espectro. Se desarrolla en aproximadamente 15% a 20% de las molas completas y solo el 1% a 5% de las molas parciales.

La mola invasora surge de la extensión de la mola hidatiforme dentro del miometrio a través del mismo crecimiento tisular o bien a través de vía hematógica.

El coriocarcinoma ha sido reportado posterior a diferentes eventos obstétricos, a saber: mola hidatiforme en el 50% de los casos, embarazo de término o pre término (25%), embarazo ectópico o aborto (25%). Curiosamente, hay un pequeño número de informes de coriocarcinomas que surgen en los embarazos donde uno de los padres tiene el síndrome de Li-Fraumeni, un síndrome de predisposición al cáncer causado por mutaciones heterocigotas de la línea germinal en el gen supresor tumoral TP53. La transmisión de la mutación del paciente o su pareja al producto de la concepción se asocia con un aumento del riesgo de coriocarcinoma que puede ser tan alto como 1 en 100. [4]

3.3 FACTORES DE RIESGO

Edad: El riesgo es 20 veces mayor en adolescentes menores de 15 años y presenta un aumento progresivo (más de 10 veces) en mujeres mayores de 40 años, de modo que para mujeres mayores de 50 años, el riesgo de que un embarazo resulte en mola hidatiforme es unas 200 veces mayor que para mujeres de 20 a 35 años de edad.

Historia reproductiva y obstétrica: el antecedente de una mola completa aumenta entre 20 a 40 veces el riesgo de presentar una nueva patología molar ante un nuevo embarazo.

Niveles de hCG (gonadotrofina coriónica humana) sub β mayores de 100.000 mUI/ml.

La presencia de grandes quistes teco-luteínicos (mayores de 6 cm).

Altura uterina mayor de la esperada para las semanas de amenorrea (4 cm por encima de la altura uterina esperada para la edad gestacional por amenorrea) [1]

3.4 ENFERMEDAD MOLAR

3.4.1 Presentación clínica

Esta entidad se presenta habitualmente con ginecorragia, típicamente entre las 6 y 16 semanas de edad gestacional.

Debido al avance de la tecnología y el crecimiento de profesionales formados en diagnóstico ecográfico sumado a la precisión de las técnicas de laboratorios para la detección de hCG, la mayoría de los casos se detectan antes de presentar otros síntomas y signos a saber: mayor tamaño uterino con relación al correspondiente por su edad gestacional, preeclampsia, hiperemesis, anemia, quistes ováricos teco-luteínicos e hipertiroidismo.

Un estudio retrospectivo que evaluó la presentación clínica a lo largo de los años dividiendo 500 pacientes de acuerdo al año de diagnóstico en dos grupos 1992-2004 (grupo tardío) y 1970-1982 (grupo temprano); concluyó que los indicadores de volumen uterino excesivo acorde a la edad gestacional, quistes teco-luteínicos y ginecorragia en la mola hidatiforme fueron menos frecuentes al

momento de presentación conforme pasaron los años, debido a la expansión de la ecografía obstétrica. [5]

Las molas parciales tienden a presentar un crecimiento más lento, y pueden diagnosticarse a finales del primer trimestre o inicios del segundo.

3.4.2 Diagnóstico

Los tres pilares fundamentales para el diagnóstico de una mola hidatiforme son:

- 1- Ecografía: hallazgos ecográficos de útero aumentado de tamaño, con una masa o imagen heterogénea o con múltiples colecciones líquidas de diferentes tamaños en su interior (signo de tormenta de nieve), asociado o no a quistes ováricos bilaterales (teco-luteínicos) generalmente cuando los valores de hCG sub b superan el millón, son signos característicos de una mola completa, mientras que en la mola parcial se puede hallar imágenes quísticas en el interior de la placenta, saco gestacional sin embrión, elongado y/o anomalías fetales.
- 2- Cuadro clínico: ya detallado previamente.
- 3- Valor de hCG sub b: generalmente superior al rango correspondiente para las semanas de amenorrea.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda en caso de tener una alta sospecha de mola hidatiforme, realizar los siguientes estudios[6]:

- Examen físico completo.
- Ecografía ginecológica.
- hCG.
- Hemograma con plaquetas, función renal, hepática y tiroidea. Grupo y factor sanguíneo.
- Radiografía tórax frente: es crucial para descartar metástasis pulmonar y contar el número de lesiones torácicas. La tomografía computarizada de rutina de tórax sigue siendo controvertida, porque las micrometástasis pueden ocurrir hasta un 40% y reemplazar la radiografía por una tomografía computarizada no altera los resultados ya que las lesiones <2 cm presentan una regresión espontánea. [7]
- FIGO recomienda una tomografía computarizada de cuerpo entero si hay metástasis pulmonares.[8]

Si el útero presenta un tamaño acorde a 16 semanas de edad gestacional o más, hay riesgo de una embolización pulmonar de tejido molar, y la derivación a un centro de emergencia es pertinente para la evaluación y tratamiento de dichos casos. [9]

3.4.3 Tratamiento

El tratamiento inicial para las pacientes que desean preservar la fertilidad, es el legrado aspirativo, preferiblemente bajo guía ecográfica para reducir el riesgo de perforación uterina.

Un ensayo randomizado y controlado en el año 2003, comparó la evacuación del embarazo en el primer trimestre bajo guía ecográfica (108 pacientes) versus sin guía (107 pacientes) y reveló una tasa de complicaciones menor en el grupo donde se utilizó la ecografía 3.7% vs 15.9% (RR 0.23, 95% CI 0.08–0.67). Además demostró menor tiempo de sangrado intraoperatorio y post operatorio, menor tiempo quirúrgico, requerimiento de analgésicos y recuperación posterior. [10]

Se sugiere administrar uterotónicos durante el procedimiento y horas postoperatorias para disminuir el sangrado.

En caso de pacientes RH negativas, debería considerarse la administración de profilaxis con gammaglobulina anti D. [11]

Si la paciente no desee preservar la fertilidad, la histerectomía con salpingectomía bilateral pueden ser considerados como una alternativa. Una revisión sistematizada demostró que en pacientes mayores de 40 años, la histerectomía total tuvo una ventaja significativa en prevenir la NTG post-molar por sobre el legrado aspirativo evacuador con un OR de 0.19 (95% CI, 0.08–0.48; P = 0.0004) [12]

La quimioterapia profiláctica en el momento de la evacuación, es controversial y podría reducir la incidencia de NTG post molar a un 3-8 %. La evidencia existente sugiere que el impacto se visualiza fundamentalmente en pacientes con alto riesgo de transformación. La NCCN determina que la quimioprofilaxis con actinomicina D o Metrotrexato puede ser considerada para pacientes en alto riesgo de NTG postmolar: > 40 años, hCG >100.000 mUI/mL, tamaño uterino excesivo para la edad gestacional y/o quistes teco- luteínicos mayores a 6 cm.[6]

3.4.4 Seguimiento

El monitoreo con hCG es esencial en el seguimiento posterior al tratamiento inicial para asegurar que los valores retornen a la normalidad. El mismo debe ser semanal hasta lograr 3 valores sucesivos negativos, y luego cada 3 meses por 6 meses más [13]NCCN).[13] El colegio americano de obstetricia y ginecología difiere en cuanto al seguimiento de la mola parcial en cuyos casos recomienda dos valores de hCG indetectables separados por 1 mes y en los casos de molas completas hCG mensuales por seis meses posterior a la negativización.[14]

Algunos falsos positivos se dan por la presencia de una reacción cruzada de anticuerpos heterófilos, que como son de gran tamaño, no pasan por el glomérulo renal. Por lo que un resultado negativo en orina excluye un falso positivo en suero [1]

Una vez normalizado el valor de hCG, una nueva elevación ha sido reportada en menos del 1% de los casos. La ocurrencia de una NTG posterior a la normalización es rara después de los seis meses recomendados de seguimiento post-normalización de hCG. La misma fue reportada de 1 en 3195 para mola parcial, 1 en 420 para mola completa y 1 en 360 para molas indeterminadas.[15]

El tiempo medio hasta la normalización de hCG es de 8 semanas según distintos estudios.[3]

Un estudio retrospectivo reciente que analizó una base de datos de 20144 pacientes con mola hidatiforme, demostró que las pacientes que normalizaban los valores de hCG post evacuación uterina posterior a los 56 días tenían un riesgo 3.8 veces mayor de desarrollar una NTG post-molar (riesgo de 0.32% y 0.09% respectivamente), en los casos de mola hidatiforme completa, no así en molas parciales. [15]

El riesgo de recurrencia es bajo (<2%), posterior a un embarazo molar, pero se incrementa significativamente tras la primer o segunda recurrencia.

Los anticonceptivos orales pueden ser útiles no solo como anticoncepción sino por su rol de supresor de LH (hormona luteinizante) durante el periodo de seguimiento, entendiendo que esta última podría interferir en la detección de bajos niveles de hCG sub b. [9]

3.5 NTG POSTMOLAR

3.5.1 Diagnóstico

Es aquella diagnosticada en el seguimiento de la mola hidatiforme. Los criterios según guía de NCCN y estadificación FIGO son al menos uno de los siguientes:

- Meseta de los niveles de hCG por 4 valores consecutivos en un lapso de 3 semanas.
- Incremento hCG de $\geq 10\%$ por 3 valores consecutivos en un lapso de 2 semanas.
- Persistencia de hCG ≥ 6 meses posterior a la evacuación.

3.5.2 Estadificación

Una vez hecho el diagnóstico se deberá estadificar realizando examen físico, ecografía ginecológica con doppler y radiografía de tórax en búsqueda de posibles metástasis y realizar la estadificación posterior según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) con score pronóstico que se detalla a continuación (Fig.1) (Tabla1). La RMI de cerebro debería pedirse si la paciente presenta metástasis en pulmón.[9]

Para el diagnóstico de una NTG posterior a un embarazo no molar, un solo valor de hCG elevado y la exclusión de cualquier otra explicación que no sea NTG, es suficiente para el diagnóstico. En estos casos la biopsia debería ser evitada dado la gran vascularización de dichas neoplasias. [3]

ESTADIO I:	Enfermedad limitada al útero.
ESTADIO II:	Enfermedad extendida a los órganos pelvianos.
ESTADIO III:	Enfermedad extendida a pulmón.
ESTADIO IV:	Enfermedad a distancia

Fig.1 Estadificación FIGO para NTG

SCORE				
	0	1	2	4
EDAD	Hasta 39 años	> 40 años	-	-
ANTECEDENTE DE EMBARAZO	Mola Hidatiforme	Aborto/Desconocido	Termino	-
INTERVALO DESDE FIN DE GESTA HASTA INICIO DE QUIMIOTERAPIA	4 meses	4 – 6 meses	7 – 12 meses	Mayor a 12 meses
VALOR DE hCG SUB β AL INICIO DEL TRATAMIENTO.	10^3	$10^3 - 10^4$	$10^4 - 10^5$	Mayor a 10^5
MAYOR TAMAÑO TUMORAL EN CM (INCLUYE TUMOR UTERINO)	-	3 – 5 cm	Mayor a 5 cm	-
Nº DE METASTASIS	-	1 - 4	4 - 8	Más de 8
LUGAR DE METASTASIS	Pulmón Vagina	Riñón Bazo	Gastrointestinal	Cerebro Hígado
QUIMIOTERAPIA FALLIDA PREVIA	-	-	Simple droga	Dos o más drogas
BAJO RIESGO: 0 – 6 PUNTOS ALTO RIESGO: ≥ 7				

Tabla 1. Score pronóstico para NTG.

3.5.3 Tratamiento

De acuerdo a la clasificación del score pronóstico, en NTG de bajo riesgo (<7) es factible de realizar un segundo legrado evacuador aspirativo, histerectomía con salpingectomía o agente quimioterápico monodroga. Un estudio observacional conducido en un periodo de 10 años, examinó 544 pacientes quienes fueron seleccionadas para una segunda evacuación por ETG persistente, posterior al mismo, el 68% de las pacientes no tuvo evidencia de enfermedad residual y no requirió quimioterapia posterior. [16] Otro estudio prospectivo multicéntrico mostró una tasa de curación del 40 %. [17] .

Con respecto a la histerectomía, un estudio francés del año 2018 analizó 74 pacientes quienes se sometieron a cirugía como primera línea de tratamiento y comparó retrospectivamente aquellas que requirieron quimioterapia posterior como adyuvancia versus las que no lo hicieron. La histerectomía fue efectiva en el 82.4% de los casos sin requerimiento de quimioterapia en pacientes con NTG de bajo riesgo. Factores como: un score FIGO 5-6 (OR 8.961, 95%CI 1.60–64.96) y el diagnóstico anatomopatológico de coriocarcinoma (OR 14.295, 95%CI 1.78–138.13) fueron asociados a mayor probabilidad de requerir adyuvancia posterior. [18]

Las drogas para monoterapia son: Actinomicina D o Metrotrexato y el tratamiento con quimioterapia (monodroga) presenta una sobrevida global (SG) del 99.7%. [18]. Un estudio randomizado comparando pulsos de Actinomicina D versus regímenes de Metrotrexato multidosis evidenció una remisión primaria del 75% versus 88.5% respectivamente; la diferencia no fue significativa.[19] . Se recomienda continuar con 2 o 3 ciclos más posteriores a la normalización de la hCG para minimizar el riesgo de recurrencia. [6]

En cuanto a los efectos adversos de ambas drogas, no se demostraron diferencias significativas en cuanto a trastornos hematológicos como trombocitopenia, anemia, leucopenia y neutropenia. Al evaluar efectos gastrointestinales, la Actinomicina D demostró mayor tasa de náuseas y vómitos además de alopecia, en contraposición con Metrotrexato que informó mayores cifras de toxicidad hepática.

Mujeres con una NTG de bajo grado con score pronóstico de 5 o 6 son un grupo particularmente desafiante ya que aproximadamente sólo el 30 % responden a un solo agente quimioterápico [3]. Similares resultados se observaron en un estudio retrospectivo del año 2022 donde analizaron 75 casos de pacientes con NTG de bajo riesgo score 5 o 6 y el 75.9% desarrollo resistencia a la monoterapia instaurada. [20]

La resistencia al esquema de quimioterapia está caracterizado por una meseta en los valores de hCG ($<10\%$) por tres ciclos consecutivos o un incremento mayor del 10% en dos ciclos consecutivos. Si esto sucede, una segunda línea de quimioterapia está indicada. El cambio de monodroga está avalado en general cuando se obtuvo inicialmente una buena respuesta seguida de una meseta (hCG <1000 mUI/ml) o en los casos donde se evidenció toxicidad o intolerancia con la droga previa. También puede ser considerada la histerectomía con salpingectomía bilateral como tratamiento adyuvante. En aquellos casos con pobre respuesta al tratamiento inicial o con buena respuesta pero posterior incremento acelerado de hCG, se sugiere rotar a poliquimioterapia, EMA/CO (Etopósido, Metrotrexato y Actinomicina D alternando con Ciclofosfamida y Vincristina). Las tasas de curación con dicho esquema son cercanos al 100%.

En el caso de NTG de alto riesgo (score pronóstico ≥ 7 o estadio IV), el tratamiento de elección es la poliquimioterapia con EMA/CO. Tratamiento quirúrgico como adyuvante y/o radioterapia pueden estar incluidos en el tratamiento. Las tasas de curación alcanzan el 90% en las pacientes con metástasis en pulmón o vagina y 70 % en casos de estadio IV. Aproximadamente el 30% de las mujeres desarrollarán resistencia o experimentarán una recurrencia posterior a la remisión, necesitando

quimioterapia de rescate y un 35 % desarrollaran una menopausia precoz (< 45 años); este riesgo aumenta conforme aumenta la edad al inicio del tratamiento. [3] El PET-CT puede ser útil para detectar metástasis aisladas (1–3) quienes podrían beneficiarse de una resección quirúrgica. En los casos de enfermedad resistente, la resección quirúrgica juega un rol crítico en el salvataje de estas pacientes. [9]

Una mención aparte merece las NTG de ultra alto riesgo, aquellas con un score pronóstico >12 donde un esquema de inducción de quimioterapia (bajas dosis de Etopósido y Ciplatino día 1 y 2 por 2 o 3 semanas) reduce la tasa de complicaciones con riesgo de vida, especialmente, sangrado de implantes metastásicos.

Ante la presencia de lesiones metastásicas en sistema nervioso central, adicionalmente a la quimioterapia de inducción, la dosis de Metrotrexato debería aumentarse en el esquema de la poliquimioterapia a 1 g /m². Dicha droga intratecal, puede ser considerada y es típicamente administrada durante los regímenes habituales. [3]

Los avances en el campo de la inmunoterapia, demostraron en los últimos años la fuerte expresión de PD-L1 fundamentalmente en mola invasora y coriocarcinoma, lo que abre camino a la utilización de inhibidores de dicha molécula en el tratamiento de NTG. El Pembrolizumab (anti-PD-L1) logró una tasa de respuesta completa del 75.80% en los casos de NTG irresecable o quimiorresistente. [21]

El seguimiento en todos los casos es cada 15 días con hCG o previo a cada ciclo de quimioterapia por 3 resultados negativos, y luego una hCG mensual por 6 meses en caso de enfermedad limitada al útero o 12 meses en aquellas pacientes con enfermedad extrauterina.

3.6 TUMOR DE SITIO PLACENTARIO (PSTT) Y TUMOR TROFOBLÁSTICO EPITELIAL (ETT)

La cirugía es el tratamiento de elección para este tipo de enfermedad y consiste en histerectomía y linfadenectomía (reservada para los casos de compromiso grosero ganglionar). Aunque no es un tumor quimiorresistente, se conoce que la respuesta a la quimioterapia es mucho menor que en el resto del espectro de ETG. [3]

Se presenta con metástasis en pulmón en aproximadamente 10- 29% de los casos, y un adicional de 10% de pacientes desarrolla metástasis durante el seguimiento. El score FIGO no es usado para determinar el tratamiento de PSTT. La histerectomía con preservación de los ovarios es el tratamiento de elección en pacientes sin enfermedad metastásica, quienes se diagnostiquen antes de los 4 años posteriores al embarazo índice.

Factores de mal pronóstico de esta enfermedad son: intervalo ≥48 meses desde el embarazo índice y estadio IV. Los tumores que se presentan dentro de los 48 meses en oposición con aquellos de inicio posterior a este lapso tienen una sobrevida global a 10 años del 95% y 20% respectivamente. Si se tiene en cuenta el estadio IV versus cualquier otro estadio, la sobrevida global a 10 años es del 40 % y 85% respectivamente.[21] El valor de hCG sub b no es uniformemente útil en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. La mortalidad global de PSST es aproximadamente del 16-21%. [9]

3.7 EMBARAZO POSTERIOR A UNA ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Se recomienda realizar una ecografía temprana en el primer trimestre para confirmar un embarazo NO molar. Adicionalmente se debería medir HCG aproximadamente 6-8 semanas posteriores a la finalización del evento gestacional para asegurar la normalización de la misma y excluir el desarrollo de un posible coriocarcinoma. [3]

3.8 ¿ES FACTIBLE EL SEGUIMIENTO PLANTEADO POR LAS DISTINTAS GUÍAS INTERNACIONALES EN CUANTO A LA MOLA HIDATIFORME?

Un estudio conducido en Chicago, encontró que solo el 18% de su población urbana primariamente de bajos recursos completó el seguimiento recomendado [22]

Se sabe que el seguimiento de este espectro de enfermedad es a largo plazo, y que muchas veces la falta de adherencia de las pacientes a dicho esquema planteado genera una problemática que deviene en diagnósticos tardíos, complicaciones hemorrágicas que requieren intervenciones de urgencia, con morbilidad aumentada, así como también nuevos embarazos antes de obtener el alta definitiva que requieren diagnósticos diferenciales con una probable recurrencia y la necesidad de realizar distintos métodos de imágenes que no son costo-efectivos.

La realidad en nuestro Servicio no se aleja demasiado a las cifras ya citadas en la literatura. Contamos con tan sólo un 33 % del total de pacientes con diagnóstico de mola hidatiforme que mantuvieron una correcta adherencia al tratamiento y llegaron al alta del consultorio, mientras que el 67% restante se perdió en el seguimiento aún con hCG sub b positivas e incluso en un porcentaje no despreciable, se diagnosticó un nuevo embarazo durante el mismo sin presentar el alta.

Numerosos estudios han planteado distintas herramientas para realizar un triage dentro del seguimiento de dicha patología para detectar aquellas pacientes con mayor riesgo de progresión a una neoplasia trofoblástica gestacional post-molar como ser, factores de riesgo de inicio : edad , sub b mayor a 100.000, tamaño uterino mayor al correspondiente a edad gestacional y quistes tecolúteínicos mayores a 6 cm; también se investigó el tiempo hasta la negativización de la sub beta con punto de corte de 56 días.

Un estudio retrospectivo en Corea, del año 2012 analizó 450 pacientes con diagnóstico de Mola Hidatiforme seguidas semanalmente con hCG hasta la negativización. Se detectaron 109 Neoplasias Trofoblásticas Gestacionales (24.2 %). La mediana de seguimiento hasta el diagnóstico de NTG fue 5.8 semanas. La mediana del valor de hCG previo a la evacuación del grupo que desarrolló una neoplasia fue 133,670 mUI/mL. Luego se analizó el cociente de valores de hCG pre evacuación/ 2 semanas posteriores con un punto de corte de 30 (AUC, 0.773; sensibilidad 63.3%; especificidad 86.5%). Luego del análisis multivariado el riesgo de NTG para el cociente de hCG inicio y 2 semanas post presentó (OR= 6.885; 95% [CI], 4.006–11.832; P <0.001). 69 de 105 pacientes (65.7%) con dicho cociente < 30 presentaron una NTG comparado con 40 de 335 pacientes (11.9%) con un cociente ≥30 (DOR= 11.06; 95% CI, 4.03–18.09).[23]

Con el correr de los años el valor de hCG sub b a las dos (2) semanas post legrado comenzó a tomar mayor importancia es así que distintos grupos de trabajo estudiaron el valor de corte de la misma para demostrar un aumento de riesgo en desarrollar una NTG, así como también los distintos cocientes de hCG sub b de inicio y a la primer, segunda, tercer y cuarta semana posterior a la evacuación; como así también cocientes de hCG dentro de las 48 hs post evacuación y a la primera, segunda , tercer y cuarta semana de la misma. Uno de los estudios más relevantes y recientes publicado en el entrante año (2023) realizó un análisis retrospectivo de 176 molas hidatidiformes combinado valores de corte de sub b , y distintos cocientes de hCG para investigar la probabilidad de detección precoz de pacientes que presentarían un NTG post molar y concluyó en un análisis multivariado que un valor de hCG ≥1400 UI/L a la segunda semana después de la evacuación (AUC: 0.92, aOR: 6.51, 95% CI 1.28–33.16; p=0.024) y un cociente de hCG a la 2ª semana después de la evacuación/ hCG post-evacuación de ≥0.02 2 (AUC: 0.88, aOR: 12.27, 95% CI 2.15–70.13; p=0.005) puede predecir de forma independiente y confiable una NTG postmolar. [24]

Con el propósito de encontrar una herramienta adecuada, fácil de realizar y que nos acerque a un grupo de riesgo en el cual se pueda trabajar la adherencia de las pacientes y tomar distintas medidas que aumenten la tasa de seguimiento hasta el alta, se plantea realizar una validación externa del estudio de Woo Dae Kang 2012 [23] en nuestro servicio para evaluar si son comparables los resultados obtenidos, y la factibilidad de utilizar dichos cocientes para identificar correctamente las pacientes en riesgo de desarrollar una NTG.

4. DESARROLLO

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar el rol de la hCG y su cociente a la segunda semana post-legrado como predictor de NTG persistente en molas completas. Estudio retrospectivo de validación externa.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar otros factores de riesgo relacionados con el desarrollo de NTG post molar en nuestra población.
- Evaluar utilización de dichas herramientas en la práctica clínica y en la toma de decisiones terapéuticas.

4.3 DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

4.4 MATERIALES Y MÉTODOS

Análisis retrospectivo, con una primera sección descriptiva y una segunda sección analítica, longitudinal y observacional.

Luego de la aprobación por parte del Comité de Docencia e Investigación, se realizó una búsqueda de informes patológicos con diagnóstico definitivo de Enfermedad Trofoblástica Gestacional molar y luego se revisaron de manera retrospectiva las historias clínicas para caracterizar a la población en estudio. En un período comprendido desde Junio del 2006 a Noviembre del 2022, en el Hospital de Emergencias Clemente Álvarez de Rosario (HECA) y cuyo posterior seguimiento se realizó en el Centro de Especialidades Médicas Ambulatoria de Rosario (CEMAR), se obtuvieron 81 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Enfermedad Molar que fueron sometidas a legrado aspirativo (80) e histerectomía de primera línea (1), de las cuales se excluyeron 5 pacientes que no se pudo obtener la historia clínica ni el seguimiento posterior, dando como resultado un total de 76 pacientes a analizar. Se utilizó una base de datos Excel para la recolección de los datos.

La primera sección de este estudio se encargará de hacer un análisis específico de nuestra población con las siguientes variables:

- Edad de presentación,
- Resultado anatomopatológico,
- Tamaño uterino al ingreso hospitalario y semanas de amenorrea,
- Valor promedio de HCG sub b de inicio pre legrado,
- Presencia de quistes teco-luteínicos,
- Neoplasia Trofoblástica Gestacional postmolar, estadio y score pronóstico,
- Tratamiento quimioterápico y respuesta al mismo,
- Seguimiento de las pacientes, pérdida de seguimiento, alta de su patología.

Posteriormente se evaluará el impacto de los distintos factores de riesgo en el desarrollo de Neoplasia Trofoblástica Gestacional postmolar con las siguientes variables: resultado anatomopatológico, HCG sub b de inicio pre legrado, tamaño uterino al diagnóstico, presencia de quistes teco-luteínicos. Análisis de cada variable por separado y multivariable.

Se finalizará el análisis con un estudio de validación externa para evaluar si el cociente entre la sub beta pre legrado y la sub beta posterior a 2 semanas del legrado, con un punto de corte en 30, da como resultado un valor estadísticamente significativo para evaluar riesgo a progresión en molas completas de una Neoplasia Trofoblástica Gestacional postmolar y su posibilidad de utilizarlo como herramienta en el seguimiento.

4.5 RESULTADOS

4.5.1 Análisis descriptivo

Se analizaron 81 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Enfermedad Molar, se excluyeron 5 pacientes por no presentar historias clínicas adecuadas para recolectar los datos pertinentes. De un total de 76 pacientes, la edad al diagnóstico presentó una mediana de 24.5 años (rango de 14 a 43). **(Gráfico1)**. El 77.6 % (n 59) presentó el diagnóstico de Mola completa o Mola indeterminada y el 22.4% (n 17) restante Mola parcial **(Gráfico 2)**.

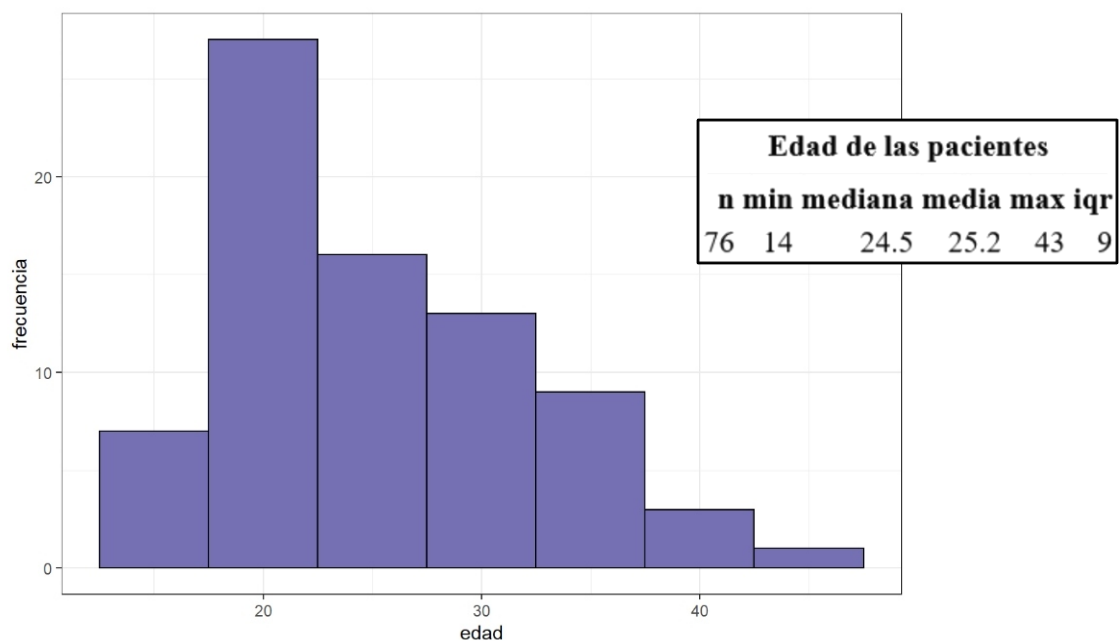


Gráfico 1. Distribución de edad de las pacientes con ETG. Estadística descriptiva.

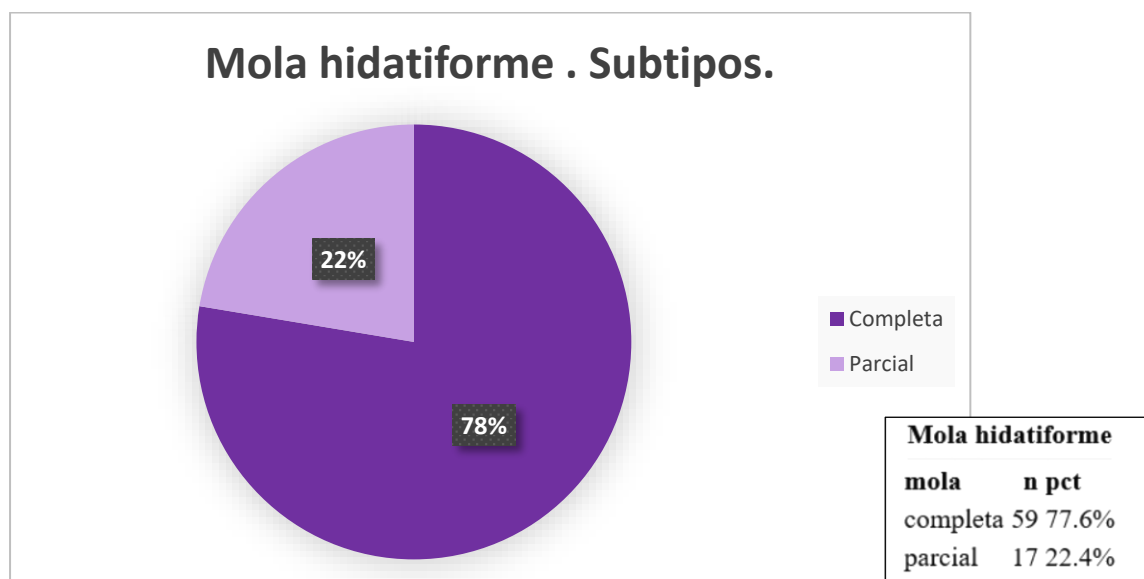


Grafico 2. Análisis porcentual de la incidencia de los subtipos de mola hidatiforme en nuestro Servicio. (n 76)

Con respecto al tamaño uterino al diagnóstico según el resultado, en los casos de molas completas presentaron un tamaño uterino de 14.2 cm (media) versus 10.3 cm en las molas parciales (media) según Test de Kolmogorov-Smirnov: $p = 0.02322$. (**Gráfico3**)

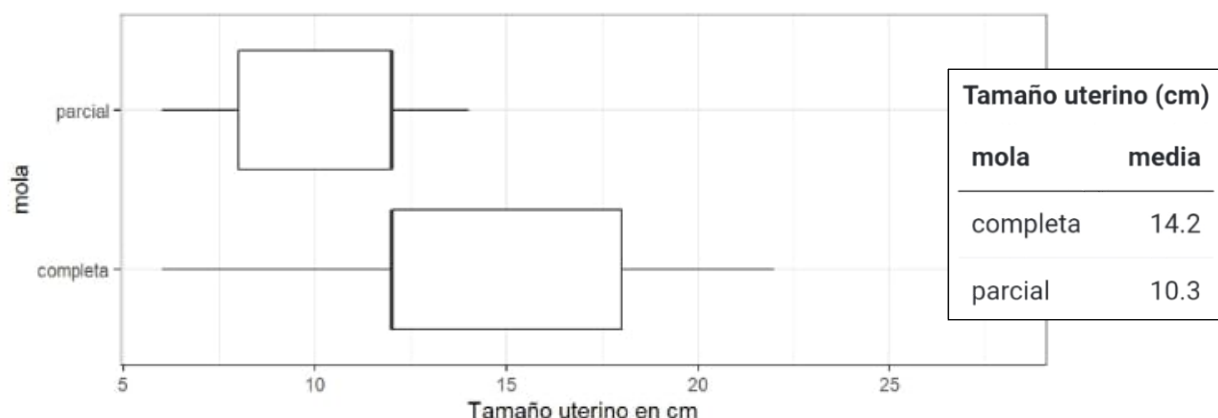


Gráfico3. Distribución del tamaño uterino según mola. Promedio de tamaño según subtipo.

Al analizar el valor de sub b pre legrado observamos una mediana de 340.000 UI/ml y una media de 428.811 UI/ml. Según los subtipos de molas hidatiformes: las molas completas presentaron una mediana de sub b pre legrado de 378.800 UI/ml versus las molas parciales 189.000 UI/ml , según Test de Wilcoxon presento un valor $P= 0.00155$. **(Gráfico 4)**

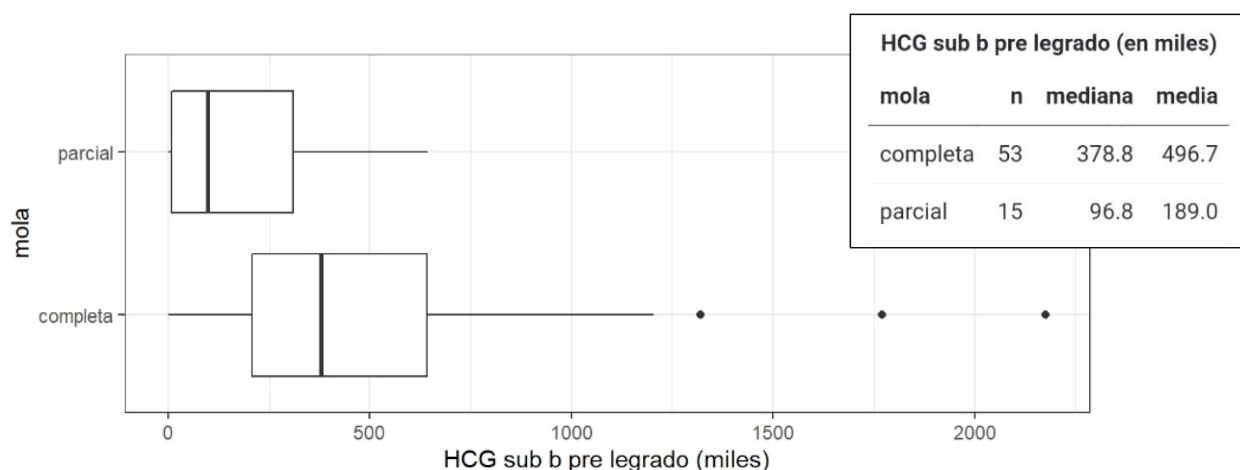


Gráfico 4.Distribución de hCG sub b pre legrado según mola.

De un total de 76 pacientes con Enfermedad molar, observamos que 14 pacientes presentaron una Neoplasia Trofoblástica Gestacional postmolar, de las cuales el valor hallado fue del 23.7% (n 14) en los casos de mola completa en contraposición al 0% (n 0) en las molas parciales. OR (IC 95%): 11.15 (0.63 - 197.23) **(Tabla 2)**

MOLA	NTG	
	NO	SI
Completa	45 (76.3%)	14 (23.7%)
Parcial	17 (100.0%)	0 (0.0%)
OR (IC 95%): 11.15 (0.63 - 197.23)		

Tabla 2. Relación entre el tipo de mola hidatiforme y el desarrollo posterior de una Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) post molar.

De las 14 pacientes que desarrollaron una NTG, en su totalidad se presentaron con un estadio FIGO 1, y un score pronóstico de bajo riesgo, siendo más frecuentes el 1 y 2. A continuación se detalla la distribución del mismo. **(Gráfico 5)**

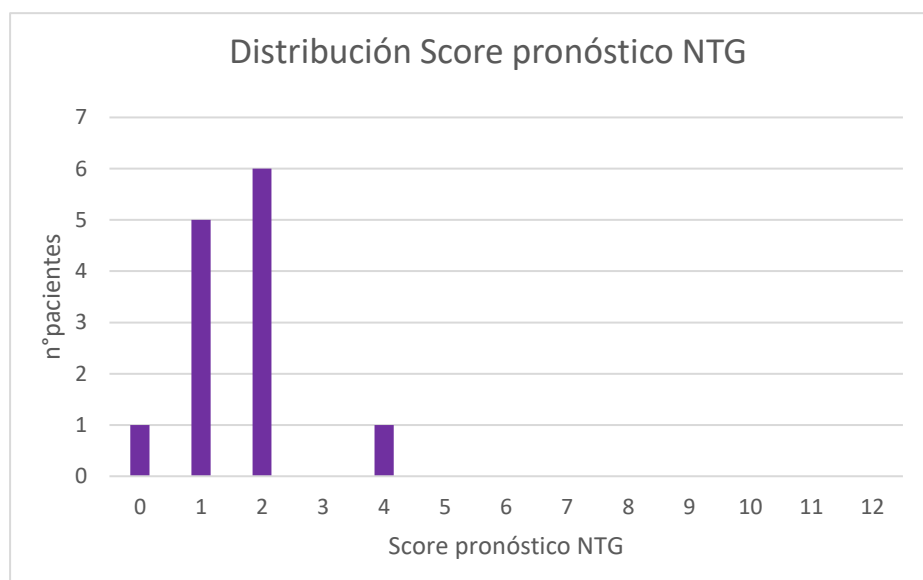


Gráfico 5. Distribución de Score pronóstico en pacientes que desarrollaron NTG postmolar.

Otro dato a destacar es que todas las pacientes con NTG se trataron con quimioterapia monodroga (N 13) excluyendo del análisis a una paciente que se ausentó posterior a la indicación de la terapéutica. La droga de elección en el 100 % de los casos fue Metrotrexato. Dicho tratamiento presentó una tasa de curación por sí sola del 69% (9 de 13). En 2 casos se requirió una histerectomía como adyuvante por causa hemorrágica (15%), y en dos pacientes debió rotarse a Actinomicina D (15%). Se destaca que el 100 % de las pacientes tratadas lograron la remisión completa.

A continuación se detallan el análisis multivariado de los distintos factores de riesgo en mujeres con mola completa o indeterminada para el desarrollo de NTG. El número total de pacientes en cada variable es diferente debido a que no en todos los casos se contaba con este dato para analizar, por lo que debieron excluirse en cada análisis en particular. **(Tabla 3).**

			NTG		RO (IC 95%)	
Factor	Rta	N	n	%	crudo	Ajustado
HCG >100.000	SI	28	5	17.86	1.09 (0.10 - 11.45)	0.43 (0.03 - 6.47)
	NO	6	1	16.67		
Quistes tecoluteinicos >6 cm	SI	4	2	50.00	6.50 (0.70 - 60.13)	11.95 (0.73 - 196.04)
	NO	30	4	13.33		
Útero >2cm a la semanas de amenorrea	SI	17	1	5.88	0.15 (0.02 - 1.46)	0.10 (0.01 - 1.32)
	NO	17	5	29.41		

Tabla 3. Análisis de factores de riesgo para desarrollar NTG (molos completas/indeterminado)

Análisis aparte merece el seguimiento de las pacientes con Enfermedad molar en todo su espectro, en donde se puede observar (**Gráfico 6**) que de 76 pacientes, sólo el 33% (n 25) presentó el alta según guías internacionales mientras que el 67 % (n 51) se perdieron en el seguimiento, dentro de las cuales el 31.37% (n 16) no había negativizado aún la sub b, el 56.86 % (n29) sí la había negativizado y el 11.76% (n 6) de las pacientes presentó un embarazo en el seguimiento de la patología molar . (**Gráfico 7**)



Gráfico 6. Pacientes con enfermedad molar que presentaron el ALTA del seguimiento en consultorio.

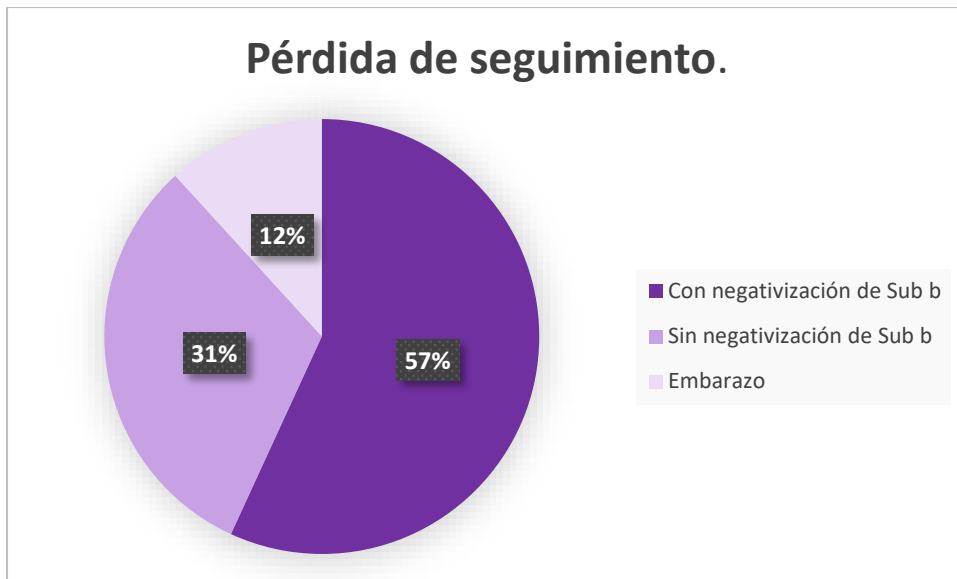


Gráfico 7. Estatus de las pacientes que se perdieron en el seguimiento.

4.5.2 Análisis de validación externa

En esta sección lo que se buscó es realizar una validación externa de un estudio realizado en el año 2012 por Kang et al. [23] ya previamente mencionado y explicado, el cual demuestra a través de un estudio retrospectivo analítico observacional que en pacientes con diagnóstico de molas completas que tienen como valor de cohorte menor de 30 en los cocientes entre la sub beta de inicio prelegrado y la sub beta a las 2 semanas posteriores al legrado, presentan casi 7 veces más riesgo de desarrollar una NTG que aquellas con cocientes mayor a 30.

Se realizó el análisis pertinente tomando como tamaño muestral, las pacientes con diagnóstico anatomopatológico de molas completas y molas indeterminadas, ya que estas últimas en las bibliografías consultadas se comportan como molas hidatiformes completas con tasas muy similares de progresión a una Neoplasia Trofoblástica Gestacional.

De 59 pacientes con molas completas se excluyeron 15 pacientes que no cumplían con los criterios para dicho análisis. Los motivos de la exclusión fueron: pacientes con diagnóstico sin sospecha previa por lo que no presentaban sub b de inicio pre legrado, pacientes que se perdieron en el seguimiento antes de las 2 semanas o que no se presentaron a control a las 2 semanas posteriores del legrado imposibilitando realizar dicho cociente.

De las 44 pacientes factibles de realizar el análisis, 7 pacientes presentaron un cociente menor a 30, y de éstas, el 71.4% (n 5) desarrollaron una NTG post molar mientras que de las 37 pacientes que presentaron un cociente mayor a 30 el 16.2% (n 6) desarrollo una NTG. OR 12.9 (IC 2.01- 82.8) $p=0.00696$ (**Tabla 4**)

COCIENTE	NTG	
	SI	NO
<30	5 (71.4%)	2 (28.6%)
>30	6 (16.2%)	31 (83.8%)
OR (IC 95%): 12.9 (2.01 – 82.8). P= 0.006		

Tabla 4. Relación entre cocientes y desarrollo de Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG).

4.5.3 Comparación de la validación externa

En dicho apartado se realiza la comparación entre los resultados del el estudio coreano de Kang año 2012 y los resultados provenientes de los datos recabados en nuestro servicio. Se observa que la incidencia de Neoplasia Trofoblástica Gestacional postmolar es equiparable en los dos estudios, los OR demuestran ambos un aumento significativo de la posibilidad de detectar de 6 a 12 veces más pacientes que desarrollarán a futuro una NTG. A diferencia del estudio coreano, el nuestro presenta una menor sensibilidad pero con especificidad, VPP, y VPN comparables sin diferencias significativas. (Tabla 5)

	KANG 2012	HECA
N PACIENTES MOLA COMPLETA	450	44
NTG	109 (24.2%)	11 (25%)
NTG CON COCIENTE <30	69/105 (65.7%)	5/7 (71.4%)
NTG CON COCIENTE >30	40/335 (11.9%)	6/37 (16.2%)
OR	6.885 (4.006–11.832)	12.9 (2.01 – 82.8)
SENSIBILIDAD (%)	63.3	45
ESPECIFICIDAD (%)	86.5	94
VPN (%)	88.1	83.78
VPP (%)	60	71.43

Tabla 5. Estudio comparativo entre el estudio de Kang 2012 [23] y el estudio actual en el Servicio de ginecología HECA.

5. DISCUSION-CONCLUSIONES

El estudio presentado tiene sus limitaciones al ser de carácter retrospectivo, pero demuestra la estadística más completa que presenta el Servicio hasta ahora, entendiendo la baja incidencia de esta patología, se aumentó el período de tiempo estudiado para lograr un mayor número de pacientes y acercarnos a equiparar los resultados con la población en general.

La estadística previamente expuesta, proveniente del Hospital de Emergencias Clemente Álvarez en conjunto con el Centro de especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario, abarca un registro en un período de 16 años, y esto es sin dudas el punto más fuerte del mismo. La incidencia de NTG post molar en nuestra serie (23 % posterior a molas completas y 0% posterior a molas parciales) es comparable a la bibliografía presentada. Así como la distribución entre molas parciales y completas.

Observamos una relación estadísticamente significativa entre el tamaño uterino y subtipo de mola. Las molas hidatiformes completas presentan un mayor tamaño uterino al diagnóstico que las molas parciales (14.2 cm (media) versus 10.3 cm (media) según Test de Kolmogorov-Smirnov: $p = 0.02322$. Las molas completas presentaron una mediana de hCG sub b pre legrado mayor que las molas parciales de 378.800 UI/ml versus 189.000 UI/ml respectivamente. Según Test de Wilcoxon presento un valor $P = 0.00155$. Estos dos factores nos harían prever el diagnóstico anatomopatológico posterior.

Se estudiaron los distintos factores de riesgo para desarrollar una Neoplasia Trofoblástica Gestacional en un estudio multivariado que no presentó el peso estadístico necesario para confirmarlos o descartarlos, entendiendo que el intervalo de confianza es amplio y cruza el 1 además de que el número de pacientes para cada variable a estudiar era escaso.

Mención aparte merece el seguimiento de las pacientes con Enfermedad molar en todo su espectro, en donde se puede observar que sólo 1 de cada 3 pacientes presentó el alta según guías internacionales mientras que del 67 % que se perdieron en el seguimiento, el 31.37% no habían negativizado aún la hCG sub b. Se sabe que en este periodo hasta la negativización se encuentra el mayor riesgo de desarrollar una Neoplasia postmolar. Sin subestimar el 56.86 % (n29) que sí la había negativizado en la cual según distintos artículos el riesgo de desarrollar una NTG es inferior al 1% . Otro dato a destacar es que el 11.76% de las pacientes presentó un embarazo en el seguimiento de la patología molar. De esto podemos concluir que hay que priorizar los esfuerzos en explicar en dicha patología la importancia de que se asista a los controles en tiempo y forma por el período estipulado, priorizando aquellas que aún no negativizaron los valores de hCG además de realizar una correcta consejería en anticoncepción e inicio inmediatamente posterior al legrado evacuador, informando sobre los riesgos de un nuevo embarazo previo al alta médica.

Ante el hecho de que 2 de cada 3 pacientes aproximadamente discontinúan las consultas previo al correspondiente alta, es imperioso encontrar una estrategia de triage para seleccionar a aquellas con mayor riesgo y abocar nuestros esfuerzos en lograr un correcto control por tiempo prolongado.

El estudio de validación externa realizado en nuestro efector, busca de alguna forma encontrar esa herramienta y la factibilidad de utilizarla. Para ello seleccionamos aquellas mujeres sometidas a legrado aspirativo evacuador uterino con resultado anatomopatológico de molas completas o indeterminadas (entendiendo que estas últimas según bibliografía presentada se comportan de manera similar) y utilizamos dos valores de hCG sub b para realizar el cociente entre ellos. (hCG sub b prelegrado / hCG sub b a las 2 semanas post legrado). Se utilizó el valor de corte de < 30 para evaluar las pacientes con mayor riesgo a desarrollar una NTG posterior. El resultado obtenido demuestra que calculando este cociente, las pacientes con valores menores a 30, desarrollaron cerca de 13 veces más

NTG postmolar que aquellas con valores mayores a 30. OR 12.9 (IC 2.01- 82.8) $p= 0.00696$. Los resultados que se obtuvieron de este análisis son comparables con los resultados obtenidos en el estudio de Kang 2012. Entendiendo la diferencia en cuanto a número de pacientes, también valoramos que se pueda extrapolar con una pequeña variación aceptable.

Para concluir, este estudio brinda una herramienta más, que no debiera ser la única ni la última en el proceso de diagnosticar, tratar y por sobre todas las cosas, hacer el seguimiento de mujeres con Enfermedad Molar Completa. Herramienta que demostró en este y otro artículo tener utilidad a la hora de realizar no sólo un triage sino también poder crear estrategias para controles que pueden hacerse más o menos frecuentes según el riesgo revelado.

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] "CONSENSO FASGO 'ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL.'" Año 2016.
- [2] M. C. Choi, U. Joneborg, C. Lee, and S. J. Kim, "Epidemiology 3 EPIDEMIOLOGY."
- [3] N. S. Horowitz, R. N. Eskander, M. R. Adelman, and W. Burke, "Epidemiology, diagnosis, and treatment of gestational trophoblastic disease: A Society of Gynecologic Oncology evidenced-based review and recommendation," *Gynecologic Oncology*, vol. 163, no. 3. Academic Press Inc., pp. 605–613, Dec. 01, 2021. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.10.003.
- [4] G. J. Maher, L. Sunde, U. Surti, and R. A. Fisher, "Genetics."
- [5] G. Mangili, E. Garavaglia, P. Cavoletto, C. Gentile, G. Scarfone, and E. Rabaiotti, "Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years?," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 198, no. 3, pp. 302.e1-302.e4, 2008, doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.036.
- [6] D. K. Gaffney *et al.*, "NCCN Guidelines Version 1.2023 Gestational Trophoblastic Neoplasia Emily Wyse ¥ Patient Advocate," 2022. [Online]. Available: <https://www.nccn.org/home/member->
- [7] S.-F. Ngu, K. Yu Tse, K. K. Chan, and H. Y. Ngan, "Staging and classification systems 6 STAGING AND CLASSIFICATION SYSTEMS."
- [8] H. Y. S. Ngan *et al.*, "Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update," *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, vol. 155, no. S1, pp. 86–93, Oct. 2021, doi: 10.1002/ijgo.13877.
- [9] J. Brown, R. W. Naumann, M. J. Seckl, and J. Schink, "15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage," *Gynecologic Oncology*, vol. 144, no. 1. Academic Press Inc., pp. 200–207, Jan. 01, 2017. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.08.330.
- [10] G. Acharya, H. Morgan, L. Paramanantham, and R. Fernando, "A randomized controlled trial comparing surgical termination of pregnancy with and without continuous ultrasound guidance," *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 114, no. 1, pp. 69–74, May 2004, doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.09.042.
- [11] C. Lok *et al.*, "Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease," *Eur J Cancer*, vol. 130, pp. 228–240, May 2020, doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.011.
- [12] P. Zhao, Y. Lu, W. Huang, B. Tong, and W. Lu, "Total hysterectomy versus uterine evacuation for preventing post-molar gestational trophoblastic neoplasia in patients who are at least 40 years old: A systematic review and meta-analysis," *BMC Cancer*, vol. 19, no. 1, Jan. 2019, doi: 10.1186/s12885-018-5168-x.
- [13] N. Nicole McMillian *et al.*, "NCCN Guidelines Version 1.2022 Gestational Trophoblastic Neoplasia Emily Wyse ¥ Patient Advocate," 2021. [Online]. Available: <https://www.nccn.org/home/member->
- [14] B. B. Albright, J. M. Shorter, S. A. Mastroyannis, E. M. Ko, C. A. Schreiber, and S. Sonalkar, "Gestational Trophoblastic Neoplasia after Human Chorionic Gonadotropin Normalization Following Molar Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 135, no. 1. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 12–23, Jan. 01, 2020. doi: 10.1097/AOG.0000000000003566.

- [15] C. Coyle *et al.*, "What is the optimal duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following evacuation of a molar pregnancy? A retrospective analysis on over 20,000 consecutive patients," *Gynecol Oncol*, vol. 148, no. 2, pp. 254–257, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.ygyno.2017.12.008.
- [16] M. Pezeshki *et al.*, "The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease," *Gynecol Oncol*, vol. 95, no. 3, pp. 423–429, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.ygyno.2004.08.045.
- [17] R. J. Osborne *et al.*, "Second Curettage for Low-Risk Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 128, no. 3, pp. 535–542, Sep. 2016, doi: 10.1097/AOG.0000000000001554.
- [18] P. A. Bolze *et al.*, "First-line hysterectomy for women with low-risk non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia no longer wishing to conceive," *Gynecol Oncol*, vol. 150, no. 2, pp. 282–287, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.ygyno.2018.05.030.
- [19] J. C. Schink *et al.*, "An international randomized phase III trial of pulse actinomycin-D versus multi-day methotrexate for the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia; NRG/GOG 275," *Gynecologic Oncology*, vol. 158, no. 2. Academic Press Inc., pp. 354–360, Aug. 01, 2020. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.05.013.
- [20] L. Kemin, Z. Mengpei, and Y. Rutie, "Monotherapy for low-risk gestational trophoblastic neoplasia with score 5-6," *Front Oncol*, vol. 12, Nov. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.1035170.
- [21] J. J. Clark, S. Slater, and M. J. Seckl, "Treatment of gestational trophoblastic disease in the 2020s," *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, vol. 33, no. 1. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 7–12, Feb. 01, 2021. doi: 10.1097/GCO.0000000000000674.
- [22] L. Stewart Massad, N. R. Abu-Rustum, S. S. Lee, and V. Renta, "Poor Compliance With Postmolar Surveillance and Treatment Protocols by Indigent Women," 2000.
- [23] W. D. Kang, H. S. Choi, and S. M. Kim, "Prediction of persistent gestational trophoblastic neoplasia: The role of hCG level and ratio in 2 weeks after evacuation of complete mole," *Gynecol Oncol*, vol. 124, no. 2, pp. 250–253, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.ygyno.2011.10.035.
- [24] Rakprasit, Chanya *et al.* "Combined analysis of clinical features, human chorionic gonadotropin (hCG) value, and hCG ratios for early prediction of postmolar gestational trophoblastic neoplasia." *Archives of gynecology and obstetrics* vol. 307,4 (2023): 1145-1154. doi:10.1007/s00404-022-06785-w